

200500480A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における  
標準的化学療法確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 嘉村 敏治

平成18（2006）年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法的确立に関する研究

嘉村 敏治 ..... 1

(資料) IVb 期および再発子宮頸がんに対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 VS.

Paclitaxel/Carboplatin 併用療法のランダム化比較試験実施計画書 ver 1.0

### II. 分担研究報告

1. 笠松 高弘 ..... 7

2. 喜多川 亮 ..... 9

3. 吉川 裕之 ..... 13

4. 齋藤 俊章 ..... 15

5. 佐治 文隆 ..... 19

6. 小西 郁生 ..... 22

7. 岩坂 剛 ..... 24

8. 波多江正紀 ..... 27

9. 櫻木 範明 ..... 29

10. 山本嘉一郎 ..... 31

11. 杉山 徹 ..... 34

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 36

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 39

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究

主任研究者 嘉村 敏治 久留米大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

子宮頸がんの生存率改善を計るためには化学療法を取り入れた新たな集学的治療法を開発、検証を行う必要がある。そこでまず抗腫瘍効果と副作用の両面からみた有用性が高い化学療法をエビデンスレベルが高い臨床研究により確立することが求められる。米国ではいくつかの第3相試験の結果 cisplatin と paclitaxel の2剤併用療法(TP療法)が子宮頸がんの標準的化学療法として行われている。しかしながら本療法は神経毒性が高く、また大量の輸液等が必要であり、その結果必ず入院が必要となり患者さんのQOLを損なう可能性がある。このような副作用を軽減し、かつ高い抗腫瘍効果を期待して cisplatin のかわりに carboplatin を使用した TJ 療法を新たな化学療法レジメンとして確立することを目的とした。現在41例での第2相試験を終了した。その後プロトコールも全て完成し、今年度末に230例で行う第3相試験を JCOG 研究として開始した。

分担研究者

笠松 高弘

国立がんセンター中央病院医長

喜多川 亮

久留米大学医学部助手

吉川 裕之

筑波大学臨床医学系教授

齋藤 俊章

国立病院機構九州がんセンター部長

佐治 文隆

国立病院機構呉医療センター院長

小西 郁生

信州大学医学部教授

岩坂 剛

佐賀大学医学部教授

波多江 正紀

鹿児島市立病院部長

櫻木 範明

北海道大学医学部教授

山本 嘉一郎

近畿大学医学部堺病院教授

杉山 徹

岩手医科大学教授

A. 研究目的

現在本邦にはエビデンスレベルが高い子宮頸癌に対する化学療法は存在しない。米国ではいくつかの第3相試験の結果 cisplatin と paclitaxel の2剤併用療法(TP療法)が標準的化学療法として行われている。しかしながら本療法は神経毒性が高く、また大量の輸液等が必要であり、

患者さんの QOL を損なう可能性がある。このような副作用を軽減し、かつ高い抗腫瘍効果を期待して cisplatin のかわりに carboplatin を使用した TJ 療法を新たな化学療法レジメンとして確立することを目的とした。

## B. 研究方法

再発子宮頸がんを対象として TJ 療法について第 2 相試験を分担研究者の施設で行い、その結果により現在米国で子宮頸がんに対する標準化学療法である TP 療法との間で第 3 相試験を JCOG 研究として行うためのコンセプトシートさらにプロトコール作成を行うこととした。

(倫理面への配慮)

TJ 療法の安全性については卵巣がん患者への使用で確立されている。また全ての症例にインフォームドコンセントをとりカルテに記載した上で治療を実行した。

## C. 研究結果

研究期間中に再発・進行子宮頸癌を対象とした TJ 療法の第 2 相試験を行った。40 例を目標として研究分担施設の中でプロトコールが IRB で承認された順に目標症例に達するまで症例集積を行ったが、41 例がエントリーされた。最終解析では 59% (95%CI: 40.7-74.5%) の奏功率が認められている。無増悪生存期間の中央値が 4.9 ヶ月 (1.0-18.7 ヶ月)、全生存期間の中央値が 9.4 ヶ月 (2.6-22.9 ヶ月) と米国の TP 療法のデータ (36%、4.8 ヶ月、9.7 ヶ月) に匹敵する結果が得られた。このデータをもとになり JCOG 運営委員会でコンセプトが承認された TP 療法、TJ 療法の無作為化比較試験 (第 3 相試験) の研究プロトコールが完成を完成させた。本年度末より本プロトコールによる試験がスタートし、現在 JCOG 婦人科腫瘍グループの各施設で IRB で承認され次第開始されることになった。

## D. 考察

進行あるいは再発子宮頸がんはその発生部位の特性により尿路系の閉塞をきたすことが多く、腎機能の低下を招いている症例も少なくない。そこで cisplatin に比較して腎毒性が低い carboplatin は治療の compliance が高いことは、第 2 相試験でもその可能性が確かめられ、しかも高い奏功率が得られた。この結果は米国の結果に匹敵しており、本研究成果は 2004 年の ASCO 演題として採用されている。TP 療法、TJ 療法の無作為化比較試験 (第 3 相試験) については今年度末に JCOG30 施設で研究開始した。本研究で標準的化学療法が確立されれば、次のステップとして他の手術療法や放射線療法と組み合わせ新たな集学的治療が展開可能となる。

## E. 結論

第 3 相試験は非劣性試験であるが、compliance を含めた feasibility に関して TJ 療法の方が TP 療法よりも高い有用性を示すことが期待される。本研究によってもたらされる新規化学療法は、従来の子宮頸がんの集学的治療に導入されることとなり、より良好な予後をもたらす可能性が高いと考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hara M, Kamura T, et al.,: Identification of human papillomavirus 16-E6 protein-derived peptides with the potential to generate cytotoxic T-lymphocytes toward human leukocyte antigen - A24+ cervical cancer. Int J Oncol 27: 1371-1379, 2005.
2. Usijima K, Kamura T, et al.,: Fertirty - sparding treatment by high dose oral medroxyprogesterone

acetate for endometrial cancer and atypical hyperplasia in young women : A multicentric phase II study. ASCO 2005 Proc 5002.

2. 学会発表

1. Ushijima K, Kamura T. et al., : Fertirty - sparing treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer and atypical hyperplasia in young women : A multicentric phase II study. The 41<sup>st</sup> Annual Meeting American Society of Clinical Oncology, 2005.5.13-17 Orland, USA.
2. Kamura T. : Cisplatin - resistance and transcription factor YB-1 ovarian cancer. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005.10.1-5 Seoul , Korea.
3. Ushijima K, Kamura T. et al., : Fertirty - sparing treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer center and atypical hyperplasia in young women : A multicentric phase II study. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005.10.1-5 Seoul, Korea.
4. Kitagawa R, Kamura T. et al., : A feasibility study doxorubicin / cisplatin (AP) for the postoperative chemotherapy in patients with high risk endometrial carcinoma. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005. 10. 1-5, Seoul, Korea.
5. Nishio S, Kamura T. et al., : Results of concurrent chemoradiotherapy with daily cisplatin for uterine cervical cancer. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005. 10. 1-5, Seoul , Korea.

6. Nishio S, Kamura T. et al., Phase II study of irinotecan and oral etoposide in patients with platinum/taxane-resistant ovarian carcinoma. ECCO 13 - the European Cancer Conference. 2005.10.30-11.3, Paris, France.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
婦人科腫瘍グループ

Japan Clinical Oncology Group

厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」

(平成 15 年度)

厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金「第 3 次対がん総合戦略研究事業」(平成 16 年度～)

「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究」班

厚生労働省 がん研究助成金指定研究(17 指-1)

「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省 がん研究助成金指定研究(17 指-5)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

# JCOG0505

## CC-TPTC-P3

### IVb 期および再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin 併用療法 のランダム化比較試験実施計画書 ver 1.0

研究代表者: 嘉村敏治 久留米大学医学部 産婦人科学講座  
〒830-0011 久留米市旭町 67  
TEL: 0942-31-7573  
FAX: 0942-35-0238  
E-mail: tokamura@med.kurume-u.ac.jp

研究事務局: 喜多川亮 久留米大学医学部 産婦人科学講座  
〒830-0011 久留米市旭町 67  
TEL: 0942-31-7573  
FAX: 0942-35-0238  
E-mail: ryo\_kitagawa@kurume-u.ac.jp

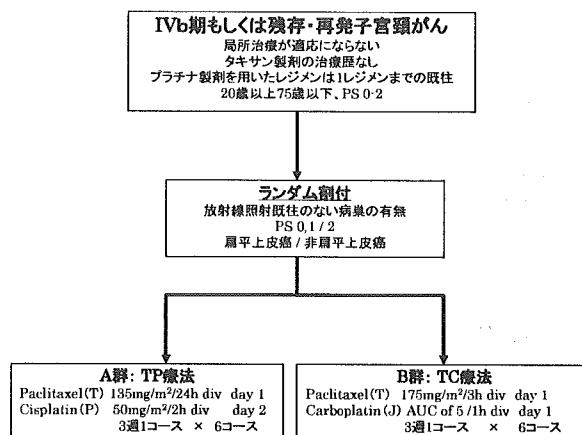
2003 年 12 月 20 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC309)

2005 年 6 月 22 日 JCOG 臨床試験審査委員会一次審査提出

2006 年 1 月 12 日 JCOG 臨床試験審査委員会承認・発効(1.0 版)

## O. 概要

### O.1. シェーマ



### O.2. 目的

初発子宮頸癌 IVb 期もしくは再発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者を対象に、Paclitaxel/Carboplatin 併用療法 (TC 療法) の臨床的有用性を欧米における標準治療である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法 (TP 療法) とのランダム化比較にて評価する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoint: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、予定治療期間中の非入院日数の割合

### O.3. 対象

- 1) 子宮頸部原発巣からの生検にて組織学的に子宮頸癌と診断されている
- 2) 扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌のいずれか
- 3) 以下の 1.~3.のいずれかである
  - 1.初発 IVb 期: 画像検査により転移巣が確認されている臨床進行期 IVb 期の未治療子宮頸癌
  - 2.再発: 子宮頸癌に対する根治目的の初回治療後の再発
  - 3.再々発: 子宮頸癌の再発に対する放射線照射または全身化学療法(ホルモン療法、丸山ワクチンを含む)後の再々発
- 4) 症状緩和目的で姑息的放射線治療を受けた場合、総線量は 50Gy 以下である
- 5) 治療歴がない、もしくは最後に行った治療(緩和目的の治療を含む)の最終治療日から一定期間が経過している
- 6) 以下の 1.~3.のいずれかに該当する
  - 1.骨盤腔を超える病変が傍大動脈リンパ節と巣径リンパ節以外にも存在する
  - 2.骨盤腔を超える病変が傍大動脈リンパ節と巣径リンパ節以外に存在せず、病変のいずれかに放射線照射の既往がある
  - 3.病変が骨盤内に限局し、その病変のいずれかに放射線照射の既往がある
- 7) 肺転移または骨盤内再発病変に対する外科的切除術が行われたことがない
- 8) 登録時に両側水腎症が存在しない(腎臓造設や尿管カテーテル留置により軽快していれば登録可)
- 9) プラチナ製剤について、以下のいずれかに該当する。
  - 1.プラチナ製剤の投与歴がない
  - 2.プラチナ製剤の投与歴があるが、初発時もしくは再発時のいずれか一方に 1 剤のみを使用しただけである(投与量、投与方法、施行コース数、施行期間、プラチナ製剤以外の併用薬剤は問わない)。
- 10) タキサン製剤の投与歴がない
- 11) 20 歳以上、75 歳以下
- 12) PS( ECOG) 0~2
- 13) 主要臓器機能が保たれている
- 14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

**O.4. 治療**

登録から7日以内にA群はTP療法、B群はTC療法を開始する。両群とも3週1コースで6コース行う。プロトコル治療中止・終了後に増悪した後の後治療は規定しない。

A群: TP療法(1コース)

Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup>、24時間持続点滴静注 day 1

Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>、2時間点滴静注 day 2

B群: TC療法(1コース)

Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>、3時間点滴静注 day 1

Carboplatin AUC of 5、1時間点滴静注 day 1

**O.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録数: 250例。

登録期間: 2.5年。追跡期間: 登録終了後1年。総研究期間: 3.5年

**O.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.14.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.13.)



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法的确立に関する研究

分担研究者 笠松高弘 国立がんセンター中央病院婦人科 医長

研究要旨

子宮頸部原発神経内分泌腫瘍の化学療法を含む集学的治療を構築する目的で、臨床病理学的な検討をおこなった。本疾患は局所拡大手術により病巣を完全に切除をしても骨盤外の多臓器に再発する傾向があった。今後の治療法として局所は病巣に見合う縮小手術とし、術後に全身化学療法を行う方法が考えられるが、既存の抗癌剤では予後の向上は望めない。

A. 研究目的

稀ではあるが極めて予後不良とされる子宮頸部原発神経内分泌腫瘍の化学療法を含む集学的治療を構築する目的で、臨床病理学的な検討をおこなった。

B. 研究方法

1980年から2004年に国立がんセンター中央病院で治療した子宮頸部原発神経内分泌腫瘍14例のうち手術をおこなった12例を後方視的に病理学的な検討を行った。これらの検討には、病歴、病理標本、画像の再検討と予後調査を用いた。死亡を含む観察期間は8-231（中央値25）ヶ月で全例フォローされている。

C. 研究結果

年齢の中央値は42歳（28-61）で、全例に広汎子宮全摘術がおこなわれ、すべて完全切除であった。進行期はpT1b-1が7例、pT1b-2が1例、pT2aが2例、pT2bが2例であった。リンパ節転移率は58%（7例）で、脈管侵襲は92%（11例）に見られた。

リンパ節転移または傍腫結合織浸潤のあった7例に術後補助療法がおこなわれ、その内訳は外照射3例、化学療法4例

（FT207, CAP, BEP, EP）であった。

再発率は58%（7例）であり、うち骨盤外再発が86%で局所のみは1例だけであった。骨盤外の初発再発部位は肝、肺、脳、またはそれらの並存が86%であった。骨盤内再発に対して放射線治療、骨盤外臓器転移に対して化学療法（MMC, EP, BEP, CAP, T-J）が施行されたが全身転移で有病生存中の1例を除く全例が原病死した。なお無再発例の75%は浸潤深さが6mm以内かつ頸部外進展の無い例であった。

全体の5年累積生存率は50%、無病生存率44%、50%生存は29ヶ月であり、再発までの期間は4-26（中央値8）ヶ月であった。

E. 結論

本疾患は局所拡大手術により病巣を完全に切除をしても骨盤外の多臓器に再発する傾向があった。今後の治療法として局所は病巣に見合う縮小手術とし、術後に全身化学療法を行う方法が考えられるが、既存の抗癌剤では予後の向上は望めていない。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kasamatsu, T., Onda, T., Yamada, T.,  
Tsunematsu, R. : Clinical aspects and  
prognosis of pelvic recurrence of  
cervical carcinoma. Int J Gynecol  
Obstet, 89 : 39-44 , 2005.
2. Suprasert, M., Srisomboon, J.,  
Kasamatsu, T. : Radical hysterectomy  
for Stage IIB cervical cancer: A  
review. Int J Gynecol Cancer, 15 :  
995-1001, 2005.
3. Tsuda, H., Mikami, Y., Kaku, T.,  
Hasegawa, T., Akiyama, F., Ohishi, Y.,  
Sasajima, Y., Kasamatsu, T. :  
**Reproducible and clinically  
meaningful differential diagnosis is  
possible between lobular endocervical  
glandular hyperplasia and adenoma  
malignum based on common  
histopathological criteria. Pathology  
international. 2005, 55:412-418.**

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を  
含） なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究

分担研究者 喜多川亮 久留米大学医学部産科婦人科学教室 助手

研究要旨

子宮頸癌に対する標準的化学療法を確立する目的で、昨年度は IVb 期・再発子宮頸癌に対する Paclitaxel/Carboplatin 併用療法(TC 療法)の臨床第 II 相試験を多施設で検討し、60%近い奏効率とともに十分な安全性・忍容性を確認した。本年度はこの成績を背景に、現在の標準療法である Paclitaxel/Cisplatin 併用療法(TP 療法)とのランダム化比較試験実施計画書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会にて 3 回にわたる審議を経た後、06 年 1 月に承認、2 月には JCOG 婦人科腫瘍グループ内の施設 IRB で承認され始め、3 月には 1 例目が登録されるに至った。

A. 研究目的

本研究班は、多施設共同研究によるランダム化比較試験にて子宮頸がんに対する標準的化学療法を確立し、その結果を手術・放射線療法等との初回集学的治療に取り入れることにより、子宮頸癌患者の予後向上に寄与することを最終目的としている。そこで、子宮頸癌への有用性は確立されていないものの、嘔気・嘔吐、神経、腎機能をはじめとする毒性が軽微な Carboplatin(C)に着目した。昨年度は Paclitaxel(T)との併用による TC 療法の有効性と安全性を確認する試験を、臨床進行期 IVb 期・再発子宮頸癌を対象として多施設で行い、高い奏効率および安全性・忍容性を確認した。この成績を背景に、本研究の最終段階である多施設共同ランダム化比較試験の実実施計画書を作成し、JCOG 婦人科腫瘍グループにて開始する準備を進めていった。以下に、ランダム化比較試験の研究手法、ならびに進捗状況を示す。

B. 研究方法

1. 研究形式

多施設共同の臨床第 III 相ランダム化比較試験。主要評価指標を全生存期間とし、副次的評価指標を無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、有害事象発現割合、予定治療期間中の非入院日数割合、とする。

2. 対象症例

組織学的に証明されている子宮頸癌のうち根治的手術/放射線治療の適応外となる IVb 期/再発患者で 20 歳以上 75 歳以下、PS 0-2、臓器機能が保たれ、十分な説明後に患者本人の自由意志による文書での同意が得られた患者である。

3. 症例登録とランダム割り付け

JCOG データセンターでの中央登録方式。適格性の確認後にデータセンターへ症例登録、治療群の割り付けを受ける。割り付け調整因子は PS、組織型、放射線照射

既往のない病巣の有無、である。

#### 4. 治療内容

割り付けに従い、TP あるいは TC 療法を明らかな増悪/許容範囲外の有害事象を認めない限りそれぞれ 3 週毎に最大 6 コースまで継続する。標準治療群である TP 療法は、海外で行われている投与量・投与スケジュールと同じく、パクリタキセル 135 mg/m<sup>2</sup>、24 時間持続静注、Day1 + シスプラチン 50 mg/m<sup>2</sup>、Day2、とした。これに対し、試験治療群である TC 療法は、先行して行い有効性・安全性を確認した国内の多施設臨床第 II 相試験と同様に、パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup>、3 時間点滴静注、Day1 + カルボプラチン AUC5、Day1、とした。

#### 5. 解析方法

中間解析は 1 回(予定症例数の半数の登録時以降)、最終解析は症例集積終了の 1 年後、安全性モニタリングは年に 2 回、いずれも JCOG データセンターで実施する。腫瘍縮小効果は WHO の RECIST 規準(2000 年)を、薬物有害反応は NCI-CTCAE ver.3 を用いて判定し全コースの最悪 Grade を集計する。

#### 6. 予定症例数

TP 療法群の全生存期間中央値(MST)を GOG の試験報告より 9 ヶ月とし、TC 療法群の MST が 2 ヶ月以上下回らないことを検証する非劣性試験とした。症例集積期間 2.5 年、追跡期間 1 年を予定する。TC 療法群の MST を先行第 II 相試験の結果から 9.5~10 ヶ月と仮定した場合、 $\alpha$  エラー 0.05(片側)のとき検出力 70~80% の結果が得られる必要症例数として、若干の余裕を見込み両群で計 250 例を設定した。

#### 7. 実施施設

JCOG 婦人科腫瘍グループを中心とした全国 30 施設にて行う。

#### 8. 年次計画

18 年初めより登録開始。18 年度は症例登録継続。19 年度は第 1 回の中間解析。20 年度には症例登録終了を予定。さらに追跡期間 1 年を経て最終解析を行うため、本研究の終了は 21 年度となることを見込む。

#### 9. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止・変更規準を厳しく設けており、試験参加に伴う不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。また、カルテ番号やイニシャル等とともに治療成績などの個人情報を管理することに関する同意も、本人より文書で得る。
- 4) 研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果(研究の進捗状況)

以上の経過と試験方法をもとに、ランダム化比較試験のフルプロトコールを作成、05年6月のJCOG臨床試験審査委員会第一次審査、11月の第二次審査、12月に第三次審査を終了した。その結果、06年1月12日にJCOG臨床試験審査委員会にて承認され、正式なJCOG婦人科腫瘍グループの新規臨床試験として開始した。

以降、各施設における倫理審査委員会への提出・申請をお願いし、2月半ばには大阪市立総合医療センターにおいて承認された。そのIRB情報をもって、日本国内においてはUMIN、海外においてはNLMの臨床試験登録を終了し、正式に試験開始となった。その後、佐賀大学、久留米大学、愛知県がんセンター、癌研究会附属有明病院、四国がんセンターのIRBで承認されている。また、3月10日には第一例目の症例が登録され、試験は順調に滑り出している。

#### D. 考察（本研究の意義と今後の見通し）

本対象への現在の世界的標準治療とみなされるパクリタキセル/シスプラチン併用療法(TP療法)と、今回のTC療法のランダム化比較試験(非劣性試験)は、本研究班開始時の予定よりも2年遅れての開始となった。しかし、TC療法を多施設での臨床第II相試験で再度検証し、より高いエビデンスレベルでの安全性・有効性が確認できたため、完成したランダム化比較試験はより科学性・倫理性の高いものとなった。この試験は、18年度の厚生労働科学研究費補助金による「進行・再発子宮頸癌に対する標準的治療体系の確立に関する研究」に引き継がれる

ことが決定している。今後は、2年半の予定症例登録期間内に登録終了するように、研究事務局として進捗を促すとともに、厳格な安全性モニタリングを行っていく。登録終了1年後には試験の最終結果が解析されるが、key drugであるシスプラチンに対し、カルボプラチンの意義を検証する世界初の試験として、結果は世界的にも注目されると思われる。さらに、本試験結果は、子宮頸癌の初回治療としての化学放射線療法や術前化学療法に展開されていくことが予想され、初発浸潤子宮頸癌の治療自体にも大きな影響を及ぼすものと思われる。

#### E. 結論

IVb期・再発子宮頸癌を対象に、世界的な標準治療とみなしうるTP療法と、国内の多施設共同第II相試験にて高い有効性・安全性を確認したTC療法を比較する、臨床第III相ランダム化比較試験のプロトコールを作成し、JCOG婦人科腫瘍グループの施設において症例登録が開始された。なお、本研究の進捗については、第43回日本癌治療学会総会のワークショップにおいて発表した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 喜多川亮：進行卵巣癌の術後化学療法として用いるカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法はシスプラチン併用療法に比べ安全性が高い上に同等の根治性を有することも示した重要な論文. *Mebio*

Oncology 1(2): 96-98, 2004

2) 喜多川亮、嘉村敏治：子宮頸がんの集学的治療に用いる化学療法として、シスプラチンとパクリタキセル併用療法の高い有用性を示唆する論文。Mebio Oncology 2(1): 81-83, 2005

3) 喜多川亮、安達勇：乳がんの化学療法。産科と婦人科 72(1): 69-75, 2005

4) 杉山徹、喜多川亮、嘉村敏治：新薬展望 2005 子宮悪性腫瘍治療薬。医薬ジャーナル (増刊号) 41(S-1):181-188, 2005

5) 喜多川亮：子宮がんの標準的治療。がん看護。増刊号 11(2): 268-272, 2006

6) 喜多川亮：卵巣がんの標準的治療。がん看護。増刊号 11(2): 275-278, 2006

## 2. 学会発表

1) Kitagawa R, Kamura T, et al.,: A feasibility study doxorubicin / cisplatin (AP) for the postoperative chemotherapy in patients with high risk endometrial carcinoma. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005. 10. 1-5, Seoul, Korea.

2) Nishio S, Kitagawa R et al.,: Results of concurrent chemoradiotherapy with daily cisplatin for uterine cervical cancer. The 19<sup>th</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology. 2005. 10. 1-5, Seoul, Korea.

3) Nishio S, Kitagawa R et al., Phase II study of irinotecan and oral etoposide in patients with platinum/taxane-resistant ovarian carcinoma. ECCO 13 - the European Cancer Conference. 2005. 10. 30-11. 3, Paris, France

4) 西尾真, 喜多川亮: 標準治療無効、耐性の再発、再燃卵巣癌に対する経口エトポシド、塩酸イリノテカン併用化学療法の有用性に関する検討。第 3 回日本臨床腫瘍学会総会。平成 17 年 3 月 4 日 ~ 5 日。横浜市

5) 喜多川亮: VI 期・再発子宮頸がんに対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法 (TJ 療法) の多施設共同臨床第 II 相試験 (厚生労働省研究) 一最終解析結果一。第 57 回日本産科婦人科学会講演会。平成 17 年 4 月 2 日 ~ 5 日。京都

6) 西尾真, 喜多川亮, 嘉村敏治 他: 標準治療無効、耐性の再発、再燃卵巣癌に対する経口エトポシド、塩酸イリノテカン併用化学療法の有用性に関する検討。第 57 回日本産科婦人科学会講演会。平成 17 年 4 月 2 日 ~ 5 日。京都

7) 喜多川亮, 嘉村敏治 他: 子宮体部悪性腫瘍に対する doxorubicin(DXR)/cisplatin(CDDP) 併用療法 (AP 療法) の feasibility study. 第 62 回日本産科婦人科学会連合地方部会。平成 17 年 5 月 22 日。別府市

8) 西尾真, 喜多川亮, 嘉村敏治 他: 子宮体癌 FIGO IIIa 期の臨床病理学的検討。第 38 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会。平成 17 年 7 月 21 日 ~ 23 日, 和歌山市

9) 喜多川亮, 嘉村敏治 他: 進行・再発子宮頸がんに対する paclitaxel + carboplatin の臨床第 II 相試験の成績と第 III 相試験の計画。第 43 回日本癌治療学会総会。平成 17 年 10 月 25 日 ~ 27 日。名古屋市

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし

子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法確立に関する研究

分担研究者 吉川裕之 筑波大学臨床医学系 産婦人科教授

研究要旨

子宮頸がん I/II 期の広汎子宮全摘出術後に骨盤リンパ節転移例以外には S2 上縁までの小骨盤照射 (SP) で、全骨盤照射 (WP) と変わらない良好な予後が得られることを発表してきたが、今回有害事象について検討し、SP は通常の WP に比べ、急性障害としての下痢と白血球減少の発生頻度と遅延性障害としての腸閉塞の発生頻度を有意に低下させることが明らかになった。

A. 研究目的

化学放射線同時併用療法と放射線治療単独の子宮頸がんへの治療効果を腫瘍縮小率の観点から比較すること。

B. 研究方法

対象は放射線治療単独 (RT) で治療した子宮頸癌患者 45 名と化学放射線同時併用療法 (CCRT) (シスプラチン 30 mg/m<sup>2</sup>, weekly) で治療した子宮頸癌患者 13 名である。腫瘍サイズは、治療前の治療中期に MRI で 3 方向測定した。腫瘍が時間とともに指数関数的に縮小するという前提で、腫瘍縮小率 (TRR) を腫瘍容積の指数減少曲線の勾配と定義した。

C. 研究結果

TRR は広く分布し (0.004-0.090)、CCRT と RT で有意な差がなかった (中央値は CCRT で 0.032、RT で 0.024、 $p=0.361$ )。著効例 (TRR>0.05) は、CCRT 群で 4 例 (31%) に対し、RT 群で 6 例 (15%) であった ( $p=0.207$ )。一方、無効例 (TRR<0.01) は、CCRT で 0 例 (0%) であったのに対し、RT 群では 5 例 (11%) に存在した ( $p=0.180$ )。また、腫瘍径が 5 cm 以上の場合の TRR は、CCRT 群 (5 例) は RT 群 (12 例) に比べ

数値が大きく、つまり CCRT 群で腫瘍縮小率が大きい傾向が認められた ( $p=0.065$ )。

D. 考察

現在、進行子宮頸癌の放射線治療においては、CCRT が標準治療となっているが、これは局所的に進行した子宮頸癌、すなわち、I/II 期 bulky と III/IVa 期の子宮頸癌を対象としたランダム化比較試験の結果に基づいている。この治療成績の差は、シスプラチンの radiosensitizer としての働きによる局所効果の改善と、微小な照射野外転移に対する効果によるとされている。本研究では、前者の局所効果を、腫瘍縮小率 (TRR) という指標を用いて、評価している。その結果として上記の結果が得られたわけであるが、CCRT が RT に比べて、局所制御の改善と生存率の向上が得られる根拠をおよび状況を、定量的に示す基礎データが得られたと考える。

E. 結論

我々が解析した TRR のデータから、CCRT は RT に比べ、腫瘍サイズの大きな子宮頸癌での放射線治療効果が高く、かつ無効例を減少させる傾向が確認された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takano K, Ichikawa Y, Ueno E, Miwa M, Uchida K, Yoshikawa H. Microsatellite instability and expression of mismatch repair genes in sporadic endometrial cancer coexisting with colorectal or breast cancer. *Oncol Rep.* 13(1):11-16, 2005.
2. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. *Br J Cancer* 92(6):1026-1032, 2005.
3. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Oki A, Satoh T, Onishi K, Kagei K, Sugahara S, Hata M, Igaki H, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H. Preliminary estimation of treatment effect on uterine cervical squamous cell carcinoma in terms of tumor regression rate: comparison between chemoradiotherapy and radiotherapy alone. *Radiat Med.* 23(1):25-29, 2005.
4. Kawasaki A, Hoshi K, Kawano M, Nogami H, Yoshikawa H, Hisano S. Upregulation of VGLUT2 expression in hypothalamic-neurohypophysial neurons of the rat following osmotic challenge. *Eur J Neurosci.* 22(3):672-680, 2005.
5. Toyoda M, Satoh T, Takano K, Sato NO, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H. Successful diagnosis of thromboembolism before surgery in a woman with clear cell adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Clin Oncol* 10(6):444-446, 2005.
6. Ohara K, Oki A, Tanaka YO, Onishi K, Fukumitsu N, Hashimoto T, Satoh T, Tsunoda H, Hata M, Sugahara S, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H. Early determination of uterine cervical squamous cell carcinoma radioresponse identifies high- and low-response tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64(4):1179-1182, 2006.
7. Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, Hoshiai H, Taketani Y, Kanda T, Kawana T, Yoshikawa H. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 231(2):309-313, 2006.
8. Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, Sakari M, Takada I, Nakamura T, Metzger D, Chambon P, Kanno J, Yoshikawa H, Kato S. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103(1):224-229, 2006.
9. Tanaka YO, Yamada K, Oki A, Yoshikawa H, Minami M. MR findings of small round cell tumors of the ovary: A report of 5 cases with literature review. *J Comput Assist Tomogr.* 30(1):12-17, 2006.
10. Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, Akaza H. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost.* 4(3):581-586, 2006.
11. Yamada K, Kano J, Tsunoda H, Yoshikawa H, Okubo C, Ishiyama T, Noguchi M. Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Cancer Sci.* 97(2):106-112, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

子宮頸癌再発後長期生存例の検討

分担研究者 齋藤俊章 国立病院機構九州がんセンター婦人科部長

研究要旨

従来、中央再発以外の再発子宮頸癌は全て予後不良であると考えられていた。しかし、遠隔転移として発見された再発子宮頸癌においても、肺、大動脈周囲リンパ節への孤在性転移症例においては、手術、放射線治療、化学療法を駆使した集学的治療を行うことにより長期寛解が得られる症例があり、このことを念頭におき対応する必要がある。

A. 研究目的

子宮頸癌は一旦再発するとその治療は困難で治癒することが期待できなくなると考えられている。しかし、再発のパターンの分析や一定の条件下での治療のエビデンスの蓄積により治癒できる症例がある事も次第に分かってきている。

エビデンスレベルがⅢ以上の再発頸癌の研究からは、骨盤内再発では30%以上の5年生存率が期待されると言われている。遠隔転移に対してはCisplatinを基本とした化学療法が奏功する事が高いエビデンスレベルで証明されているが、その予後は依然厳しい現状である。

我々は、過去の再発癌の治療例についてその予後との関連を検討した結果、骨盤外の病巣でも多発転移でないものは積極的な治療により比較的良好な予後が得られる事を報告してきた。特に、一般的に治癒が不可能と考えられてきた大きな大動脈周囲リンパ節転移の症例と肺転移

症例でその予後が良好であった3症例を詳細に検討した。

B. 研究方法

対象

1988年から2001年12月の期間に初回治療後、一旦寛解に至り6ヶ月以上経過し、評価可能な再発病巣が明らかとなった再発子宮頸癌症例は80症例であった。さらに、対症療法のみを行った6症例を除く74症例のうち肺転移単独例は9例、大動脈周囲単発再発例は12例であった。肺転移例と大動脈周囲再発例で再発治療後5年以上の生存が確認されたものはそれぞれ、1例、2例でありこれらについて詳細に検討した。

C. 研究結果

1. 大動脈周囲リンパ節転移再発例

症例1. 67歳の症例で、63歳時に子宮頸部扁平上皮癌、臨床進行期I b 1期にて広汎性子宮全摘出術を当科にて施行。

左外腸骨節に転移を認めたため、術後全骨盤外部照射が 40Gy 施行された。術前の SCC 値は 9.2ng/ml であった。治療後 48 ヶ月目の検診時に SCC が 4.0ng/ml と上昇していたため、腹部骨盤 CT、胸部 CT、骨シンチグラフィが施行された。腹部 CT にて、大動脈左側リンパ節転移を診断された。

症例 2. 57 歳、49 歳時に他院にて子宮頸部扁平上皮癌、臨床進行期 II b 期にて広汎性子宮全摘出術、大動脈周囲リンパ節生検、術後全骨盤外部照射が施行された。8 年後の当科の検診にて SCC の上昇を認め、CT にて左腎の高度水腎水尿管症を伴う大動脈周囲リンパ節転移と診断された。

いずれの症例も諸検査により孤在性の大動脈周囲リンパ節転移と診断されたが、症例 2 では、左鎖骨上窩リンパ節生検を施行し、不顕性の転移がない事も確認された。治療はいずれも、開腹手術、リンパ節摘出術、大動脈周囲の腫瘍床に対する術中照射、術後外部照射を行った。症例 2 ではリンパ節摘出の際に巻き込まれた尿管、及び左腎の摘出術も施行した。術中照射は電子線でそれぞれ 20Gy、16Gy を照射し、術後外部照射はいずれの症例も 10MV X 線にて 40Gy を追加照射し、化学療法は併用しなかった。症例 1 は再発後 12 年、初回治療後 16 年、症例 2 は再発後 6 年、初回治療後 14 年、いずれも無合併症で無病生存中である。いずれの症例も SCC 値の上昇が診断の契機となっており、また SCC 値の変動は治療経過をよく反映していると考えられた。

2. 肺の孤在性転移に対する外科的治療例

症例は、37 歳、経妊 2 経産 2 の主婦で、36 歳時に子宮頸部扁平上皮癌 I b1 期にて、広汎性子宮全摘出手術が行われた。骨盤リンパ節転移が認められ、術後全骨盤外部照射 40Gy が施行された。初回治療後 11 ヶ月後に定期検診の胸写にて右肺に異常陰影の出現を認めた。マーカーの SCC は正常であったが、胸部 CT にて右肺 S6 に径 1cm の空洞変化を伴う結節を 1 個のみ認めた。気管支鏡下生検の結果、扁平上皮癌、子宮頸癌の転移を考えるとの結果であった。呼吸器外科にコンサルトの結果、転移性肺癌で外科的切除の意味はあると判断され、右肺 S6 区域切除術が施行された。術後に CDDP, Ifosphamide, Peplomycin による化学療法が 3 コース施行された。さらに 1 年後、右肺 S10, S8 に病巣が出現し、これに対しても外科的治療として 2 つの部分に対する楔状切除が行われた。その後も化学療法、肺転移に対する定位放射線照射が施行され、現在、PS も良好な状態で、初回治療後 7 年、再発後 6 年経過したところである。

#### D. 考察

子宮頸癌において大動脈周囲リンパ節に単独で再発する奨励に対する治療のエビデンスは最近までほとんどなかった。1994 年に放射線治療後の大動脈周囲リンパ節への再発に対して放射線治療を行った報告があるが、2 年以内に全例死亡するという惨憺たる結果であった。唯一の希望は照射量の多い例で生存期間の延長が見られることであった。

我々は、手術により腫瘍の減量を行い、局所的な放射線線量を増加させるために

術中照射を用いた。しかし、術中照射は特殊な治療法であり、大動脈周囲リンパ節転移再発の標準治療となるとは考え難い。要は、それぞれの施設で従来の報告や経験をよく吟味し、その結果として可能性のある治療方法を工夫する事であると考え。この様な再発パターンに対しても近年 chemoradiation が有効であるという報告がなされており、今後期待できる治療法と考えている。

従来の報告では肺転移に化学療法は奏功するものの、その治癒率は極めて低く、満足できるものではなかった。山本らは近年、本邦における多施設共同研究として 1-2 個の肺転移例に対する外科的切除術の有用性を報告している。

本研究で提示した症例は可能な限り繰り返した手術療法と化学療法の併用を行い、長期生存を可能としたと考えている。

子宮頸癌の肺転移に対する化学療法はまだ確立しているとは言い難いが、米国 GOG の研究からは Cisplatin と Paclitaxel 併用療法が現在最も期待できる治療法と見なされている。しかし、副作用や管理の難しさの面で本邦でのこの治療法の普及は足踏み状態である。JCOG において、よりコンプライアンスの高い CBDCA と Paclitaxel 併用療法と Cisplatin-Paclitaxel 併用療法の前方視比較試験が計画されており、この臨床試験の結果が待ち望まれるところである。

以上、3 症例を通じて、骨盤外の再発と言えども一部には長期延命、治癒可能な症例が含まれており、決して簡単に諦めない事が必要と考えられた。また、積極的に治療する際には十分に癌の広がり診断や予後因子を基に治療方針を個別に

考える必要があり、単独の治療では良い結果が得られないことから、他の専門医の協力を得た集学的治療が必要である。

#### 参考文献

- 1). Friedlander, M. and Grogan, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *The Oncologist* 7:342-347, 2002
- 2). Grigsby, PW, Vest, ML, Perez, CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 28:451-455, 1994
- 3). Chou, H. H., Wang, C-C., Lai, C-H., Hong, J-H., Ng, K-K., Chang, H-C., Tseng, C-J., Tsai, C-S., Chang, J.T. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 51:442-448, 2001
- 4). Imachi, M. Tsukamoto, N, Matsuyama, T, Nakano, H. Pulmonary metastasis from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 33:189-192, 1989
- 5). Yamamoto, K., Yoshikawa, H., Shiromizu, K., Saito, T., Kuzuya, K., Tsunematsu, R., Kamura, T. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann. Thorac. Surg* 77:1179-82, 2004

#### E. 結論

再発子宮頸癌においても、肺、大動脈周囲リンパ節への孤在性転移症例においては、手術、放射線治療、化学療法を駆

使した集学的治療を行うことにより長期寛解が得られる症例があり、このことを念頭におき対応する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1). 岡留雅夫、齋藤俊章、大竹良子、宮原大輔、久保田修平、塚本直樹. 婦人科手術後に肺塞栓症を疑われた症例の臨床像に関する検討. 産婦人科の実際 54 : 355-359、2005

2). 齋藤俊章. 症例から学ぶ婦人科腫瘍学 : 1) 子宮頸部病変 ; 再発子宮頸癌  
日本産科婦人科学会雑誌 57 : N-187-N-190、2005

##### 2. 学会発表

1). 齋藤俊章. 生涯研修プログラム「症例から学ぶ」 1. 症例から学ぶ婦人科腫瘍学 1) 子宮頸部病変 再発子宮頸癌  
第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都

2). 大神達寛、齋藤俊章、岡留雅夫、衛藤貴子、有吉和也、福岡三代子、塚本直樹. 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) III に対する円錐切除術後の残存病変の予知に関する臨床病理学的検討. 第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都

3). 福岡三代子、齋藤俊章、岡留雅夫、衛藤貴子、有吉和也、大神達寛、塚本直樹

広汎性子宮全摘出術時の一時的恥骨上膀胱瘻造設に関する検討. 第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都

4). 衛藤貴子、齋藤俊章、岡留雅夫、有吉和也、大神達寛、福岡三代子、塚本直樹. IIIc, IV期進行子宮体癌に対する手術+術後補助療法による積極的治療法に関する検討. 第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都

5). 有吉和也、齋藤俊章、岡留雅夫、衛藤貴子、大神達寛、福岡三代子、塚本直樹. 早期 (I, II期) 卵巣癌に対する初回化学療法としての Taxane 系薬剤併用化学療法と非 Taxane 併用白金製剤化学療法の有効性の検討. 第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年4月2日-4月5日、京都

6). 齋藤俊章. 骨盤除臓術における光と影. 第39回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2005年12月8日-12月9日、東京

7). Ushijima K, Yoshikawa H, Hirakawa T, Yasugi T, Saito T, Yasuda M, Kuzuya K, Fujii T, Hatae M, Kamura T. Fertility-sparing treatment by high dose oral medroxyprogesterone acetate for endometrial cancer and atypical hyperplasia in young women: A multicentric phase II study. 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 13-17, 2005, Florida.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含) なし